La **Rivista di Scienza "Scientia"** *organo internazionale di sintesi scientifica,* esce in 4 fascicoli all'anno di circa 200 pagine ciascuno e rispettivamente in due edizioni: 1° una internazionale in cui ogni articolo comparisce nella lingua dell'autore di esso: 2° una edizione per l'Italia, contenente oltre gli articoli nel testo originale, la versione italiana degli articoli tedeschi ed inglesi.

COMITATO DI DIREZIONE:

G. BRUNI - A. DIONISI - F. ENRIQUES - A. GIARDINA - E. RIGNANO

Per ogni corrispondenza o invio riguardante la direzione o la redazione, si prega di rivolgersi impersonalmente alla *Direzione della « Rivista di Scienza », Milano, Via Aurelio Saffi, 11,* o al *segretario di redazione,* dott. PAOLO BONETTI, *al medesimo indirizzo.*

Dirigere gli *abbonamenti* per l'Italia alla Libreria Editrice Nicola Zanichelli, in Bologna; per la Francia, Colonie Francesi, Svizzera Francese e Belgio all'editore Félix Alcan di Parigi; per la Germania, Austria, Olanda, Danimarca, Svizzera Tedesca, Svezia e Novergia, all'editore Wilhelm Engelmann di Lipsia; per l'Inghilterra e Paesi Inglesi in genere all'editore Williams & Norgate di Londra.

Per la *pubblicità* rivolgersi esclusivamente alla Libreria Editrice Nicola Zanichelli in Bologna.

Abbonamento annuo (edizione italiana o internazionale)

Italia L. **20** — Unione postale L. **25** — **25** frs. — Mk. **20** — **20** sh.

VOL. III, ANNO II (1908) N. V

SOMMARIO:

Bologna - Cooperativa Tipografica Azzoguidi.

PIO FOÀ

SUL SIGNIFICATO BIOLOGICO DEI TUMORI

ESTRATTO DALLA **Rivista di Scienza (Scientia)**
VOL. III, ANNO II (1908), N. V

BOLOGNA
NICOLA ZANICHELLI

LONDON
WILLIAMS AND NORGATE

PARIS
FÉLIX ALCAN

LEIPZIG
WILHELM ENGELMANN

Un tempo era adoperata la parola « tumore » in senso molto lato, ed esprimeva qualunque processo che si manifestasse come intumescenza, fosse anche determinata da una congestione, da una trassudazione o da uno stravaso. Più tardi la parola « tumore » fu adoperata solo per esprimere il fatto di una neoformazione di tessuti. Senonchè anche nell' ipertrofia e nella iperplasia (aumento di volume o aumento di numero degli elementi) e nelle tumefazioni infiammatorie ha luogo una neoformazione di tessuto, onde fu necessario separare nettamente questi processi dai veri « tumori » i quali presero anche nome di « produzioni autonome » (Thoma), o di « Blastomi » (Beneke). A meglio comprendere la natura di questi, giova indicare come si svolgano gli altri suindicati processi, così che ne risulti evidente il diverso loro significato biologico.

Neoformazione di tessuto si ha nella rigenerazione, la quale ha per fine di riparare una perdita mediante riproduzione di nuovo tessuto. La rigenerazione è fisiologica o patologica; nella prima si ha una sostituzione di elementi che procede di pari passo coll' uso e col consumo degli elementi similari preesistenti, e gli elementi riprodotti sono dello stesso valore fisiologico di quelli che andarono perduti; così segue, per esempio, degli elementi del sangue, degli epitelii delle mucose, degli elementi sessuali ecc. ecc.

Nella rigenerazione patologica il tessuto neoprodotto può corrispondere quantitativamente e qualitativamente a quello che è andato perduto, ovvero esso rimane al disotto del tipo fisiologico, o accanto alla deviazione nella struttura può

anche essere dotato di minor valore funzionale. Può anche la rigenerazione del tessuto patologico essere eccessiva quantitativamente, ma questo ordinariamente è transitorio perchè col tempo viene in parte a ridursi la massa primitiva entro limiti normali.

Nella rigenerazione fisiologica la neoformazione avviene regolarmente seguendo il piano dello sviluppo organico e anche la rigenerazione patologica non rappresenta un primario vizio di sviluppo, ma ha luogo essa pure secondo le leggi di regolazione e di correlazione fra le parti che governano lo sviluppo normale.

Le cause della rigenerazione non sono interamente rischiarate, tuttavia i patologi moderni sono d'accordo nell'attribuire molta importanza al fatto meccanico della diminuzione della resistenza e della tensione dei tessuti limitrofi quale segue alla caduta o alla distruzione di un certo gruppo di elementi ad essi contigui, così che ai primi affluisce colla maggior copia di sangue una maggiore quantità di sostanza nutritiva, la quale stimola gli elementi rimasti ad una maggiore proliferazione resa tanto più facile dalla diminuita resistenza dell'ambiente. Anche ripetuti stimoli diretti possono determinare un più intenso catabolismo seguito da corrispondente aumento di anabolismo con aumento quantitativo della sostanza cellulare, e dell'attività proliferante dei rispettivi elementi. I diversi organi e tessuti possiedono fin dall'origine un grado diverso di capacità rigenerativa; taluni di essi la possiedono in così alto grado che i processi riparatori possono assumere l'aspetto esteriore di « tumori » come avviene, ad esempio, della rigenerazione nodulare di tessuto epatico in seguito a gravi processi distruttivi.

Altra causa di processi neoformativi di tessuto, è la infiammazione, la quale può dare origine a produzioni che rassomigliano molto ai tumori; pur tuttavia esse sono regolate sopra un piano differente.

La produzione infiammatoria rappresenta un processo di sviluppo flogisticamente accellerato, ma sempre secondo il tipo morfologico dello sviluppo normale. La causa delle deviazioni del normale nelle celerità del processo ed in alcune particolarità strutturali e funzionali, è in primo luogo a ricercarsi nell'anormalità dello stimolo. La qualità, l'estensione, l'intensità, il luogo stesso in cui viene esercitata l'irri-

tazione, spiegano a sufficienza le differenze di forma che produce l' accellerato processo neoformativo. Non basta la forma esterna, il volume, la quantità del tessuto neoprodotto, per dichiarare che si tratti in questi casi di produzioni autentiche di tumori. Per determinare se si tratti di veri blastomi occorre precisare se sieno in quei processi riconoscibili delle *alterazioni qualitative primarie,* e non solamente delle alterazioni quantitative, poichè la patologia insegna che nei prodotti flogistici non esistono variazioni qualitative nel piano di neoformazione dei rispettivi elementi. Anche nei processi flogistici sono le lesioni istomeccaniche e le lesioni istochimiche quelle che spiegano lo sviluppo della neoformazione di tessuto, alla stessa guisa di ciò che accade nei semplici processi rigenerativi più sopra ricordati.

Riparazioni e soluzioni di continuità dei tessuti, neoformazioni flogistiche, iperplasie, e formazione di tumori, o blastomi, sarebbero essi dei processi distinguibili tra loro solo per gradi? La Patologia moderna risponde negativamente a questo quesito. Certo anche nei tumori si tratta di neoformazione di elementi cellulari e di sostanza intercellulare, ma in essi ha luogo un processo di sviluppo differente da tutti gli altri nel principio stesso che lo regola, così che solo ad esso, dal punto di vista fondamentale, si può realmente attribuire il significato di prodotto patologico o blastomatoso. I prodotti esuberanti provocati dall' infiammazione; quali ad esempio, le lussureggianti granulazioni delle ferite, o la formazione eccessiva del callo nelle fratture, o la produzione di apparenti tumori di cicatrizzazione sui nervi degli arti amputati, o le nodosità circoscritte di tessuto epatico nella rigenerazione del fegato, o le produzioni polipose in seguito a croniche irritazioni delle mucose, si differenziano dai veri tumori o blastomi per il principio stesso che regola il loro sviluppo, il che non toglie che anche questi prodotti possano essere un terreno opportuno per lo sviluppo successivo di veri blastomi, però non in così larga misura come fino ad ora era stato supposto. L' attenzione degli studiosi fu sopratutto in questi ultimi anni richiamata intorno a quei prodotti infiammatori specifici che furono denominati tumori infettivi o granulomi. La separazione di questi dai veri tumori blastomatosi ha incontrato difficoltà, sia per la estensione che prendono, sia per la tendenza alla degenerazione del

tessuto onde si compongono, o per il loro decorso con localizzazioni progressive a distanza dal focolajo primitivo, e per la loro azione sullo stato generale del paziente, onde essi ricordano effettivamente l'andamento e gli esiti dei tumori. Ma oltrechè i tumori infettivi hanno generalmente una causa specifica conosciuta, un determinato microorganismo, essi rappresentano una neoformazione che si inizia tipicamente secondo il piano normale di sviluppo, e che per cause secondarie devia determinando la formazione di prodotti anomali. I microbi e i loro rispettivi tossici producono un tipico tessuto di granulazione, il quale talvolta nel decorso del suo sviluppo degenera, cosichè non può toccare la sua completa maturazione. Il caso tipico è quello che presenta il nodulo tubercolare che a un certo punto dello sviluppo subisce la degenerazione caseosa. Ma la causa di questa mancanza di una completa maturazione, non è a ricercarsi nel tipo fondamentale del loro sviluppo, ma nell'azione delle cause esterne, ossia dei microbi stessi e delle loro tossine. Se queste venissero rimosse, il tessuto di granulazione cui essi danno luogo compirebbe tutto il suo normale sviluppo, come si osserva nel tubercolo quando in luogo di caseificare diventa fibroso. In questi prodotti il fatto principale non è la loro struttura, ma le proprietà del conosciuto elemento eziologico. Questo dà la vera caratteristica alla neoproduzione, la quale è solo un processo reattivo determinato e modificato nel suo decorso dall'agente causale. Il contrario segue per i veri blastomi, nei quali ciò che vi ha di specifico è il tessuto stesso di cui sono formati. La proprietà che hanno i tumori infettivi di generalizzarsi, o di formare metastasi è essenzialmente diversa da quella che presentano i veri blastomi. Questi diffondono per i tessuti e per gli organi i loro propri elementi cellulari all'attività dei quali è dovuta la produzione del nuovo tumore. Senza viventi cellule blastomatose non si ha alcuna metastasi, e gli elementi dell'organo in cui quelle si accumulano e si moltiplicano non partecipano affatto alla produzione delle metastasi stesse.

Al contrario nei tumori infettivi, sono gli stessi agenti causali che vengono trasportati a distanza, e dove quelli si fermano determinano negli stessi elementi dell'organo in cui si arrestano quella reazione che conduce alla ripetizione di un tessuto di granulazione simile a quello che si è prodotto nel focolajo primitivo.

Anche la facoltà della neoformazione a *recidivare* deve ripetersi nei tumori infettivi alle proprietà specifiche dell'elemento causale, e non alla proprietà degli elementi cellulari di cui si compone la neoformazione, come è invece il caso quando si tratta di blastomi.

La caratteristica dei veri tumori si manifesta di fronte a qualsiasi altra maniera di neoformazione, colla assoluta indipendenza, o autonomia.

La neoformazione ha luogo in antagonismo col tessuto circostante, lo penetra anzi, in ogni senso e lo distrugge. Nella formazione del tumore vengono distrutte quelle forze che nella vita normale regolano sia la crescita delle cellule a vantaggio della propria esistenza, sia quelle delle cellule nei reciproci scambi a vantaggio dell'esistenza comune; il tessuto blastomatoso si comporta come un organo nuovo e autonomo che non lavora in armonia coll'intero organismo, ma che di esso si vale solo per il proprio sostegno e per la propria nutrizione. Anche nel ricambio molecolare i blastomi si comportano in modo affatto autonomo; così, ad esempio, permangono e crescono i lipomi anche nel generale dimagramento dell'individuo in cui si trovano. L'indipendenza del blastoma si addimostra sopratutto nelle forme maligne colla sua grande distruttività e colla formazione delle metastasi, e in ciò può raggiungere un tale illimitato potere quale in nessun altro processo si verifica. Le cellule blastomatose trasportate generano, come si è detto, nuovi tumori, e questo non avviene mai per opera di cellule trasportate per vie normali in condizioni pressochè fisiologiche come avviene delle cellule placentari o delle cellule epatiche o dei megacariociti del midollo delle ossa. Solo venne osservato talora l'attecchire e il moltiplicarsi di cellule provenienti da blastomi non distruttivi, come da semplici miomi o condromi; ciò per altro in via affatto eccezionale e ciò vale a dimostrare la stretta parentela che esiste fra le forme benigne e maligne le quali devono essere considerate sotto lo stesso punto di vista generale rispetto all'eziologia. Si andarono raccogliendo in questi ultimi anni parecchi esempi di blastomi a struttura tipica come quella di altri simili che crescono ordinariamente solo nella località in cui ebbero origine, e non hanno alcuna tendenza a diffondersi, e pur tuttavia sono capaci di dare metastasi come i blastomi maligni. Ciò accresce il mistero

della natura intima dell' elemento blastomatoso, la quale non si manifesta solo con proprietà strutturali, ma con proprietà biochimiche tutt' ora in gran parte ignorate.

Lo sviluppo del blastoma ha luogo atipicamente; esso non rappresenta solo una variazione quantitativa, ma anche qualitativa. Ogni vero blastoma mostra nella struttura grossolana e nella minuta, come nella capacità funzionale e in rapporto al ricambio, alcune differenze di fronte al terreno fondamentale su cui si sviluppa, e ciò per ragione primitivamente insita nella cellula blastomatosa. L' atipia della neoformazione blastomatosa s' accompagna a una diminuzione del rispettivo valore biologico. Spesso il tessuto di cui si compone il blastoma rappresenta uno stato meno differenziato del tessuto corrispondente nell' organo normale e rappresentata in istato stazionario una fase percorsa transitoriamente nel suo sviluppo dal tessuto normale stesso, da ciò l' appellativo di tessuto a carattere embrionale dato a quello che costituisce il blastoma. Infatti, si definisce come ritorno allo stato embrionale, o come atavismo cellulare, l' assumere che fanno le cellule normali i caratteri di cellule blastomatose, ma la definizione di tessuto embrionale non è che in parte accettabile, poichè veramente embrionale è quel tessuto, il quale possegga tutte le condizioni per un tipico sviluppo successivo, sino a completa differenziazione dei suoi elementi, il che per i blastomi non è mai il caso. Talora si tratta effettivamente nei blastomi di un ritorno delle cellule sulla medesima via che hanno percorso nel loro sviluppo normale (Prosoplasia) o di una retrocessione (Rückschlag-Ribbert), ma il rendersi più semplici delle cellule blastomatose (Entdifferenzierung-sdifferenziamento), la diminuzione delle proprietà loro funzionali, l' accrescimento delle loro proprietà vegetative, segue secondo una direttiva patologica ed è questo processo atipico valevole solo per i blastomi, che fu detto da v. Hansemann « *Anaplasia* » e da Beneke « *Kataplasia* ».

In taluni blastomi anche maligni si producono delle secrezioni, come ad esempio si ha formazione di sostanza colloide di muco di bile, oppure si compiono dei fatti fisiologici, come è la formazione di sostanza cornea, o di tessuto osseo, o di globuli rossi, ma tutto questo è parziale e transitorio e non torna utile all' organismo verso il quale mancano le vie di conduzione. Talora appare che il blastoma compia delle secrezioni utili, ma ciò è solo in via eccezionale.

È noto che la soppressione della funzione suprarenale per affezione tubercolare delle capsule, conduce a un complesso di sintomi morbosi che è denominato « malattia dell' Addisson »; ebbene, questo complesso può mancare quando la capsula sia lesa per la formazione in essa di un blastoma, il che depone per la capacità di questo a compiere le funzioni secretive della capsula stessa. Così è del diabete che segue ordinariamente la distruzione del Pancreas e che può mancare, quando la distruzione sia operata da un cancro dell' organo stesso. Dopo l' estirpazione di un gozzo maligno, v. Eiselberg ha visto sopravvenire le note conseguenze della tetania e della cachessia. Queste affezioni scomparvero, quando un tumore simile si è riprodotto nello sterno.

L' estirpazione di questo ebbe di nuovo per conseguenza la tetania, la quale scomparve nuovamente col comparire di una seconda recidiva del tumore. In questi casi sembra potersi affermare che vi sono parti del corpo, le quali acquistano la proprietà di accrescersi indefinitamente oltre i limiti normali dei tessuti, mettendosi in contrasto con tutto l' organismo.

Per queste nozioni da non molto acquisite alla patologia, la formazione dei tumori acquista un interesse particolare anche per i biologi, poichè risulta da quelle che l' ordinamento filogenetico dello stato delle cellule può venire interrotto, assumendo alcune parti di esso delle proprietà che nella vita cellulare normale non appariscono. Quasi tutte le specie di tessuti possono convertirsi in formazioni blastomatose maligne, d' onde un numero grandissimo di svariati tumori maligni, dei quali non sempre pur troppo è possibile determinare l' origine, così da poterne fare una classificazione istogenetica, in luogo di accontentarsi di una descrizione morfologica.

Fino ad un certo grado può la descrizione morfologica illuminare anche la istogenesi, così è noto che si hanno due grandi categorie di blastomi: i cancri e i sarcomi, di cui si sa che in generale i primi derivano da epiteli di rivestimento e da epiteli ghiandolari; i secondi invece, dalle diverse specie di connettivi. Ma anche le cellule connettive possono variare completamente la loro struttura, e formare un insieme simile ai prodotti epiteliali, così da parere morfologicamente dei cancri. I tumori che provvengono dall' endotelio dei vasi sanguigni o linfatici talora assumono apparenza di sarcomi,

tale altra quella di cancri. Non tutti i connettivi nelle diverse parti dell' organismo provengono dallo stesso foglio germinativo, e le cellule blastomatose che derivano dall' ectoderma non sono morfologicamente con sicurezza differenziabili da quelle che derivano dall' entoderma; perciò una classificazione embriogenetica di blastomi non si può fare. Vi sono organi in cui si producono blastomi più di frequente che non in altri; così nel genere umano, gli organi genitali femminili, comprese le ghiandole mammarie, alcune parti del sistema digerente, la pelle del viso, le ossa lunghe, le ghiandole linfatiche sono più spesso colpite da tumore; più raramente assai lo sono, invece, i gangli nervosi e i muscoli striati.

Poichè questi tessuti ad alta differenziazione sembrano dotati di minore facoltà rigeneratrice, si potrebbe da ciò pensare che la mancante disposizione che essi presentano alla formazione di blastomi maligni fosse in connessione alla stessa loro difettosa capacità rigenerativa.

Ma in generale non si può confermare un rapporto fra questa ultima e la predisposizione alle formazioni blastomatose; così ad esempio, le cellule epatiche hanno un' enorme facilità alla rigenerazione, eppure sono rari i tumori maligni da esse derivati; all' incontro le ghiandole della mucosa gastrica riparano i diffetti di sostanza con fugace e incompleta rigenerazione, cosicchè le ulceri gastriche di solito guariscono lasciando una cicatrice connettiva, eppure molto più spesso delle cellule epatiche, danno esse luogo a blastomi maligni. Nelle varie specie animali è sopratutto ai nostri giorni che si comincia a considerare statisticamente e con certezza diagnostica la formazione dei blastomi maligni e da ciò che fin' ora fu raccolto risultano delle notevoli differenze rispetto alla frequenza della sede primitiva di quelli, sia rispetto all' uomo, sia rispetto alle singole specie tra di loro. Nei cani e nei cavalli l' apparato respiratorio è più spesso colpito che nell' uomo, mentre nei buoi non segue quasi mai di trovare in esso dei blastomi.

Nei cani non fu fin' ora osservato nessun caso di cancro della lingua e in essi è anche rarissimo il cancro dello stomaco. Nei cavalli è luogo di frequenza la cavità del mascellare superiore, e fu trovato in essi anche il cancro delle labbra, il quale, però, in generale è rarissimo negli animali quanto

è invece frequente nell' uomo. I buoi hanno spesso il cancro delle palpebre, particolarmente dell' angolo interno della rima palpebrale; i topi hanno in grande prevalenza il cancro della ghiandola mammaria. Quasi tutti i tumori constatati nelle galline provengono dalle ovaja, e nei salmonidi dalla ghiandola tiroidea. Da tutto ciò risulta evidente quanto sia variabile nel regno animale la sede di predilezione dei tumori maligni.

Accade spesso che il tessuto da cui la neoformazione maligna prende sviluppo non sia un tessuto fisiologico normale, ma un tessuto anomalo per varie cause, quali ad esempio: una alterazione di prima formazione; oppure per l' azione di traumi o per altre cause irritanti.

Fin dal 1835 Hawkins aveva descritto dei cancri cutanei che si sviluppano da vecchie cicatrici. Nella marina Inglese erano ammesse come mezzo di castigo le sferzate, le quali producevano delle soluzioni di continuo che poi venivano cicatrizzate. Da queste cicatrici fu veduto non di raro svilupparsi dei cancri, e talvolta più di uno contemporaneamente da diverse cicatrici. Da allora fu portata attenzione su fatti consimili e v. Bergmanm riferisce di una bambina di 4 anni che patì una grave scottatura da cui si formò una estesa e profonda cicatrice che dall' ascella discendeva fin sui fianchi. A 36 anni di distanza dalla formazione di quella cicatrice si è sviluppato un cancro di dimensioni considerevoli, però i cancri che si svolgono da cicatrici hanno decorso relativamente benigno, ossia rimangono lungo tempo locali. Anche le infiammazioni croniche, e fra tutte le tubercolari e le sifilitiche possono essere favorevoli allo sviluppo del cancro, e ognuno sa delle cause disponenti al cancro, rappresentate dal tabacco, dalla paraffina, dal catrame, dalla foliggine.

Si videro cancri cutanei sorgere sul terreno infiammato prodotto dall' azione lenta, debole ma continuativa dei raggi Röntgen. Già da tempo è rilevata la frequenza del cancro nella vescicola biliare preceduto e accompagnato dalla formazione di calcoli biliari. Per l' irritazione portata sulla mucosa vescicale dalla deposizione in essa di uova e di embrione di un verme (Bilharzia haematobia), si ha una infiammazione con tumefazione della mucosa e qui e là si hanno formazioni di nodi o di polipi talora benigni, talora a struttura di sarcomi o di cancri. Goebels ha rilevato la grande

frequenza nei Fellach in Egitto del cancro della vescica, in confronto di ciò che si verifica in Europa e ciò è dovuto alla frequenza del Bilharzia in quel Paese.

Tuttavia ad onta di questi e di molti altri esempi che si potrebbero addurre per dimostrare l'influenza di cause occasionali e di pregressa lesa nutrizione di un tessuto nella produzione dei blastomi, moltissimi di questi si svolgono in circostanze in cui è impossibile dimostrare alcuna lesione pregressa che li abbia in qualche modo favoriti. Cancri e sarcomi del Pancreas, dei reni, della retina, del cervello possono svilupparsi sopra un terreno apparentemente normale. Si danno dei casi in cui la causa pregressa sembra non doversi ricercare in lesioni acquisite, ma in tessuti che derivano da una alterazione del germe durante il suo sviluppo. Una capsula surrenale eterotopica, fissata nella corteccia di un rene, può dare origine a un tumore maligno. Un nevo pigmentoso può essere il punto di partenza di un tumore me lanotico, ma si deve tuttavia rilevare che simili alterazioni possono anche passare inosservate oppure conservare il loro carattere locale e benigno per tutta la vita. Importanti sono i rapporti fra mostruosità e tumori. I così detti teratomi, o tumori derivati da malformazioni primitive hanno certi luoghi di predilezione e particolarmente le ovaja e i testicoli. Taluni di essi constano di tutti i possibili tessuti derivanti dai tre foglietti germinali; connettivo, tessuto adiposo, cartilagine, ossa, muscoli lisci e striati, ghiandole mucose, sostanza tiroidea, sostanza nervosa, e tutto concorre a dimostrare che la lesione primitiva ha avuto luogo sino dai primi stadii dello sviluppo; ossia si tratta di tessuti embrionali che furono separati dal resto dell'organismo prima della loro piena differenziazione, cosicchè questa si compie in condizioni anormali. Talora lo sviluppo del carattere cellulare corrisponde a quello dell'età dell'organismo stesso, così si trovano in certi dermoidi dei lunghi capelli e dei denti bene formati: altre volte può la produzione essere rallentata, cosichè il tumore derivante dalla malformazione congenita non si manifesta in realtà che nella più tarda vecchiezza. In generale questi tumori sono benigni, ma possono trasformarsi anche in tumori maligni (cancri o sarcomi) oppure possono penetrare con tutte le parti che li compongono negli organi limitrofi e in organi più lontani; così si è trovato del tessuto nervoso nel

fegato e un ossicino lungo col rispettivo midollo in una ghiandola linfatica.

Ai cancri manca d' ordinario qualunque fondamento che faccia ammettere la loro derivazione da simili alterazioni di sviluppo; si conosce, però, l' interessantissima malattia della pelle denominata « xeroderma pigmentosum » descritta la prima volta nel 1870 dal Kaposi di Vienna, e consistente in una malformazione congenita della pelle, presentantesi colla formazione sotto lo strato cilindrico della epidermide, nel corpo papillare della cute, di intrecci epiteliali, che poi diventano pigmentati, onde la pelle di varie parti del corpo, irregolarmente, sembra coperta di macchie giallognole. La malattia ha un carattere ereditario e già al 5° e 6° anno di vita si possono sviluppare dei veri cancri da quegli atipici epiteli. Oltre ai suddetti prodotti patologici dello sviluppo, da cui possono prendere punto di partenza dei blastomi maligni, vi sono anche prodotti morbosi che si formano di certo nella vita estrauterina, come sono i fibromiomi dell' utero e certi polipi e certe forme adenomatose, le quali possono essere punti di partenza di cancri o di sarcomi o anche di tumori maligni misti dell' una e dell' altra forma. Infine in casi non frequenti può seguire che dei tumori benigni, senza variare menomamente la loro struttura morfologica, acquistino le proprietà dei tumori maligni. Mixomi, condromi, strume, sono già noti da tempo come capaci di diffondersi per il corpo senza variare la loro struttura, e di recente il Borrmann ha descritto un caso di semplice angioma a struttura perfettamente tipica come gli ordinari innocui angiomi, il quale si era largamente diffuso dando metastasi a guisa di un cancro. Nota è la maggior frequenza dei blastomi maligni e sopratutto del cancro nell' età avanzata.

Lubarsch ha trovato che di 563 casi di cancro 212, ossia il 37, 6 % eransi prodotti al disotto di 50 anni e 351, cioè il 62 % al disopra dei 50 anni fino verso l' 80° anno. Furono trovate delle lesioni microscopiche negli organi di vecchi, e si è attribuito ad esse l' importanza di una predisposizione ai cancri ma questo caso non è il più frequente, e non si può neppure con sicurezza affermare che l' invecchiare di un tessuto favorisca la formazione di blastomi. Su tale proposito non è da trascurare l' osservazione che quanto più è invecchiato l' organismo e tanto più può avere incontrato occasioni

di ricevere alterazioni di tessuti in seguito a processi irritativi flogistici o a traumi. D'altra parte è anche stato osservato che non sono i tessuti più invecchiati quelli che diventano cancerosi, ma piuttosto quelli tra essi che meno hanno partecipato alla senilità.

Da tutti i predetti tessuti normali e patologici sarebbe a distinguersi fondamentalmente il tessuto del chorion, il quale in senso stretto non appartiene allo stesso organismo, ma viene formato dall'embrione durante la gravidanza e rappresenta la membrana più esterna che mantiene colle sue villosità un rapporto fra la circolazione dell'embrione e quello della madre. I villi penetrano fino nella muscolatura dell'utero, e l'epitelio che li riveste consta di 2 strati di cellule; quelle piccole e ricche di glicogene dette di Langhans, e quelle che costituiscono il sincizio, ossia una polinucleata massa protoplasmatica che penetra facilmente nei piccoli vasi. Per lo più la crescita del chorion cessa col parto; le sue cellule talora penetrano in circolo ma vi si distruggono. Vi sono però casi in cui la crescita del chorion non cessa col parto, ma dà origine a produzioni che assumono un carattere maligno. Una forma di queste produzioni è rappresentata dalla così detta mola idatidea che si forma sin dai primi mesi di gravidanza e determina per lo più la morte del feto; oppure si forma dai villi un vero blastoma maligno, un cancro. Nuove ricerche hanno dimostrato che contemporaneamente ha luogo molto spesso una degenerazione cistica dell'ovaio determinata da un aumento della luteina.

Talora segue che il tumore maligno non sia presente in un solo organo, ma si trovi simultaneamente in parecchi organi. Ciò dipende da due eventualità; una assai meno frequente, è che le cellule costituenti i vari tumori siano originate sul luogo stesso ove esse si trovano; l'altra assai più frequente è che le cellule sieno portate dal luogo d'origine e sieno state trattenute negli organi ove in seguito si sono moltiplicate.

Questo secondo processo è ciò che si chiama la metastasi del tumore ed è così frequente da costituire l'indice precipuo della malignità. Come già più addietro fu accennato anche i microorganismi patogeni si disseminano nell'organismo infetto, e taluni di essi formano delle produzioni simili a tumori che si manifestano in diverse parti del corpo. Così i

bacilli della tubercolosi, il treponema pallidum della sifilide, l' actinomices, il bacillo della morva, formano dei nodi connettivali a struttura rispettivamente diversa, in molte parti dell' organismo. Però come abbiamo già notato queste neoformazioni si distinguono radicalmente dalle metastasi dei tumori, poichè esse hanno origine dagli elementi dell' organo stesso in cui si arresta l' agente infettivo, ed è alla sola presenza di questo ultimo che quei nodi sono dovuti. Nei blastomi maligni, invece, i nodi metastatici sono dovuti solo a proliferazione di elementi derivati dal tumore primitivo e trasportati in toto per via sanguigna o linfatica sino al punto in cui hanno proliferato. Anche considerato il tumore primitivo nel suo luogo d' origine, sorse il quesito se il suo accrescimento avvenga perchè ad esse si sovrappongono sempre nuovi elementi di tumore provenienti dalla trasformazione in cellule blastomatose delle cellule appartenenti ai tessuti limitrofi, oppure se l' accrescimento sia dovuto alla esclusiva proliferazione continuativa delle cellule originarie del blastoma.

E la soluzione del quesito si fu che il tumore cresce solo in grazia dei suoi stessi elementi e non mai per la compartecipazione degli elementi limitrofi. Questa conclusione è derivata concordemente dagli ultimi studi sulla patogenesi dei tumori, e cadde con essa la vecchia dottrina che gli elementi contigui al tumor primitivo potessero subire, come un tempo si diceva, l' infezione cancerosa o sarcomatosa trasformandosi in elementi di tumore. La neoformazione rappresenta sempre in origine un fatto puramente locale, e non si dà mai il caso che sia compreso fin dall' origine in tutto un intero sistema o sanguigno o linfatico o nervoso.

Ma se queste e moltre altre nozioni acquisite sulla presenza e sulla formazione dei blastomi, sulle proprietà fisiologiche degli elementi cellulari in ordine al piano della loro moltiplicazione e sui rapporti che esistono reciprocamente fra cellule e fra tessuti, sono oggi un acquisto sicuro e fecondo di applicazioni biologiche, rimane tuttavia sempre urgente, e sempre insoluto il fondamentale problema della causa prima per cui si formano i blastomi in genere e i blastomi maligni (cancri, sarcomi) in ispecie.

Non sono passati lunghi anni da che si riteneva che l' intero tumore avesse a considerarsi come un parassita, o

come un corpo estraneo all' organismo di cui utilizza la sostanza e le forze. Più tardi si suppose che il neoplasma appartenesse invero all' organismo, ma ne rappresentasse un prodotto di secrezione o di deposito derivante dagli umori alterati, o discrasici, dell' organismo stesso. Ma da quando fu riconosciuto che i blastomi sono formati da cellule derivanti da quelli che costituiscono il nostro stesso organismo, fu determinata con ciò anche la via, lungo la quale potevano svolgersi le ricerche sulla eziologia del tumore. Innanzi a tutto era necessario procedere ad un profondo studio analitico morfologico e biologico delle cellule onde si compongono i tumori. Il fatto che primo è risultato in via eziologica, fu la dipendenza apparente di quei rapporti fra formazione di blastomi e le cause traumatiche chimiche irritative flogistiche di cui abbiamo fatto già un cenno più addietro.

È un bisogno della nostra mente quello di attribuire ai fenomeni più immediati e tangibili il valore causale quando questi coincidono o sono presto seguiti dalla produzione di altri fenomeni che in apparenza ne sono dipendenti.

Ma alla stregua dei fatti risulta che in una grande quantità di casi il rapporto fra blastoma e trauma è così poco sicuro che non si può stabilire un nesso diretto, fra il primo e il secondo; oltre che in molti casi manca del trauma persino il sospetto. Molti blastomi si formano senza la precedenza di alcuna causa d' irritazione del tessuto, e a nessuno è mai riuscito sperimentalmente con qualsivoglia azione irritante continuativa di produrre un tessuto blastomatoso. I tessuti rispondono a qualsiasi irritazione nel modo tipico che è loro naturale, e l' accrescimento si contiene nei limiti del piano naturale di sviluppo. Perchè talora a quegli stimoli segua la formazione atipica secondo un piano patologico dell' accrescimento di un tessuto, occorrono altre cause che sono tutt' ora misteriose. Si usa affermare che in questi casi le cellule prendono sotto gli stimoli vari più volte accennati, il carattere di cellule embrionali, e da ciò la facoltà di esse a moltiplicarsi rapidamente, ma in realtà come si è detto più sopra, è embrionale quel tessuto che ha la facoltà di svolgersi fino al compimento della sua naturale differenziazione, e questo non segue mai dei tessuti blastomatosi; inoltre, per quanto attiva, è però contenuta entro limiti fisiologici anche la proliferabilità degli elementi embrionali.

Ammettono in genere i Patologi d'accordo tra loro che le cellule per divenire blastomatose devono mutare il loro carattere, divenire capaci di esistenza autonoma, meno atte a compiere un lavoro funzionale; più atte, invece, alle azioni vegetative, ma a spiegare in che consista questo stato di « anaplasia », di « kataplasia », di « sdifferenziamento », di anarchia cellulare, si avvanzano tante ipotesi quanti sono gli autori. È una atipica, assimetrica proliferazione; o è una perdita dell'equilibrio fra funzione e nutrizione a vantaggio di quest' ultimo, è la perdita di poteri regolatori nel ricambio normale, onde si accumulano sostanze tossiche derivate da aumentata assimilazione di sostanze non utilizzate da corrispondente attività funzionale. È la presenza in ogni tessuto di elementi a carattere meno differenziato che più facilmente danno origine a fenomeni rigenerativi, e anche a produzioni di tumori; oppure è l'esistenza di germi embrionali inclusi entro tessuti normalmente sviluppati, o è l'alterazione dei rapporti esistenti fra due tessuti limitrofi, quali il connettiv e l'epitelio che svincola quest' ultimo dai suoi limiti naturali e lo rende capace di indefinita proliferazione, anche senza che sia necessario di ammettere una variazione primitiva dell' elemento epiteliale? Tutta la serie di alterazioni rilevate nel diventare blastomatosi degli elementi cellulari preesistenti sarebbe essa dovuta alla presenza in esse di parassiti (bacteri o protozoi o sporozoi o blastomiceti)? A nessuno è riuscito con colture nette di parassiti di riprodurre sperimentalmente un vero tumore, ma solo dei prodotti flogistici, dei granuloni, oppure dei corpi simili a tumori ma formati da accumuli dei parassiti stessi. Le ricerche fatte non coll' innesto di parassiti, ma con quello di frammenti del tumore stesso dimostrano che questi attecchiscono e crescono per azione delle cellule stesse di cui il tumore si compone, e non per agenti estranei ad esse. Si producono con tali innesti solo delle metastasi sperimentali, e non delle vere infezioni, perchè non vi partecipano affatto gli elementi dei tessuti nei quali i tumori attecchiscono e si sviluppano. Per dimostrare positivamente che il tumore sviluppatosi per innesto fosse davvero dovuto a parassita, lo si dovrebbe poter riprodurre iniettando un materiale da quello derivato, ma che non contenesse nessuna cellula vivente, e si dovrebbe così ottenere un tumore simile al precedente, ma queste prove non riescono, secondo la generale esperienza dei patologi.

In realtà ad onta della più grossolana apparenza che può prendere un tumore maligno nel suo andamento complessivo, nulla vi ha in esso che parli nel senso di una malattia infettiva. I tumori non sono infettanti; non vi ha nessun caso conosciuto di un tumore maligno acquisito da un chirurgo durante un' operazione; i così detti cancri per contatto o cancri che si formano per soffregamenti di 2 superfici mucose vicine sono in realtà dei cancri per auto-inoculazione. I rarissimi casi di « cancer à deux » sono fatti accidentali; nella grande frequenza del cancro non vi ha nulla di strano che ne sieno colpiti anche due coniugi. Ma anche in questi rari casi non si tratta ordinariamente delle stesse parti che vengono colpite o delle stesse varietà di cancri che si sviluppano ma bensì di cancri di diverse sedi e di diversa struttura, il quale ultimo dato, depone assolutamente per una diversa origine. Le verruche e i così detti sarcomi trapiantabili per innesto non sono prove di contaggiosità dei blastomi, perchè le verruche sono prodotti iperplastici di origine infettiva e vi sono pure dei granulomi che acquistano l' aspetto sarcomatoso (pseudo sarcomi dell' uomo e degli animali). Quando si pensi che gli epiteli cilindrici che si trovano in vicinanza di un cancro ad epitelio piatto non partecipano mai al cancro stesso, e così nel caso inverso, e che se le metastasi si sviluppano in altri epiteli, questi non diventano mai degli elementi cancerosi, bisognerebbe ammettere per ispiegare questi fatti che ogni specie di epitelio avesse il suo proprio parassita. Non è pertanto possibile ammettere che da un cancro pavimentoso dell' esofago provenga per diretto contaggio ad altro individuo un cancro cilindrico dell' intestino, o che da un cancro cilindrico dell' utero provenga un cancro piatto del prepuzio.

Altre gravi difficoltà contro la teoria parassitaria oppongono l' esistenza di blastomi omeotipici e di altri che sono invece eterotipici, nonchè di quelli che sono costituiti da un dato tessuto là dove normalmente questo non esiste, e quelli composti di molti svariati tessuti come sono i teratomi, i quali rappresentano un saggio atipico di embrione. Poichè a fondamento di tali tumori sta una malformazione primitiva, dovrebbero i supposti parassiti che circolano nel sangue ricercare proprio solo i germi aberrati per isvolgere da essi un tumore maligno (Marchand). Ad onta di tali considera-

zioni i patologi contemporanei agitano l'ipotesi parassitaria e formano su di essa diverse supposizioni. Marchand afferma che ogni parassita dovrebbe penetrare in ogni cellula cancerosa determinandone la proliferazione e trasmettendosi ad ogni cellula tipica. In generale, gli autori suppongono che dei parassiti possano determinare la trasformazione blastomatosa delle cellule, anche con un solo attacco, dopo il quale le cellule proseguirebbero sulla falsa via da sè stesse senza più bisogno della presenza dei parassiti. Ma queste ipotesi celano nel loro stesso carattere quasi mistico la nostra grande ignoranza. Ogni tentativo per dimostrare materialmente la presenza e la natura del parassita, sia in via morfologica sia in via sperimentale è completamente fallito.

D'altra parte l'ipotesi dell'azione di un parassita reggerebbe allo stesso modo di quella dell'azione diretta di qualsiasi altro irritante fisico o chimico, ma non potrebbe spiegare perchè la reazione che si manifesta intorno ad esso, non corrisponda alle reazioni ordinarie verso tutte le sorta di stimoli conosciuti, o chimici o biologici, deviando gli elementi dalla linea consueta di accrescimento, e dando ad essi che si suppone fossero normali prima di subire l'irritazione, il carattere anaplastico o anarchico che assumono nei blastomi. Evidentemente non è solo lo stimolo che può essere preso in considerazione, ma anche la natura stessa dell'elemento che nè verrebbe colpito, e che nel blastoma si appalesa diverso dalla normale.

Nè valse a risolvere il difficilissimo problema la serie di esperimenti fatti coll'inoculazione sperimentale di cancri in alcuni animali.

Da essi è risultato che vi sono animali i quali con diversa sede di predilezione per ciascuna specie, presentano dei cancri spontaneamente, e che se ne possono trasportare con successo dei frammenti da uno ad altro animale della stessa specie. Assai diverso è il modo di contenersi degli animali di fronte a queste esperienze; così in genere, l'inoculabilità del cancro spontaneo tra animali della stessa specie è minima nei primi saggi; indi diventa sempre più positiva e alla fine quasi ogni inoculazione attecchisce. Però non solo la stessa specie di animali è necessaria, ma anche la stessa razza; così il cancro dei topi cresciuti in Germania è assai difficilmente inoculabile in topi cresciuti in Inghilterra o in

Francia. Talora un dato tumore spontaneo non è inoculabile oltre la terza o la quarta generazione, ed è solo dopo una serie larghissima e continuativa di esperienze che si può riuscire ad ottenere un complesso di circostanze che assicurino un determinato esito.

L'esito positivo è assolutamente legato all'esistenza di cellule blastomatose viventi, le quali solo si sviluppano nell'animale ospite, e non mai si trasformano in blastomatose le cellule di questo. La sola triturazione meccanica fino alla distruzione delle cellule, basta a impedirne la riproduzione. Possono bastare 5° di riscaldamento a 47° o pochi minuti a — 20° per uccidere le cellule ed impedirne l'attecchimento, il che contrasta coll'ipotesi parassitaria. In via affatto eccezionale Ehrlich ha trovato il fatto sorprendente che le cellule di un cancro tenute 2 anni fra 8°-12° sotto zero furono ancora capaci di attecchire dando sviluppo in due mesi ad un cancro identico a quello da cui le dette cellule erano provenute; questo fatto si verificò una volta sola sopra 60 inoculazioni. Nei tumori spontanei degli animali e in quelli che si riproducono per trapianto mancano quei corpi inclusi nel protoplasma delle cellule cancerose che furono un tempo ritenuti per parassiti; ipotesi oggidì definitivamente abbandonata, dopo studi più delicati di tecnica microscopica.

Dalle esperienze di tutti gli autori sui cancri dei topi risulta non solo che essi sono analoghi a quelli dell'uomo, e che sono dei veri cancri, e capaci di dare anche delle metastasi, ma che d'ordinario si sviluppano spontaneamente solo nelle femmine e solo lungo la linea delle ghiandole mammarie, il che è pure non conforme al concetto di una malattia infettiva. È solo incidentalmente che possiamo qui riferire il curioso risultato ottenuto a caso da Ehrlich ed Apolant della trasformazione spontanea di un tumore a carattere epiteliale ossia canceroso, in altro tumore a carattere connettivo, ossia sarcomatoso. Questa trasformazione avvenne per gradi e spontaneamente durante una serie lunghissima di trapianti. Il tumore sarcomatoso definitivo conservò per sempre i caratteri suoi, nè più si è trasformato in cancro. Inoculando una mescolanza di cellule epiteliali cancerose e di cellule connettive sarcomatose, si ottiene la produzione di un tumore misto di cancro e di sarcoma il che dimostra ancora più quanto la produzione del tumore sia legata alla esistenza e all'integrità

delle cellule che lo compongono. Haaland sottopose all'azione del calore una miscela di cellule cancerose e sarcomatose, e riuscì a distruggere le prime, e a determinare uno sviluppo anomalo delle cellule sarcomatose rimaste, le quali presentarono polimorfia, formazione di cellule giganti e mitosi anomale, anche senza escludere in modo assoluto l'esistenza di un agente parassitario, pure questa ipotesi non risulta dopo le ricerche suddette necessaria, poichè per lo studio biologico del neoplasma basta considerare il cumulo delle cellule blastomatose come tali, analoghe a una colonia di parassiti.

Anche le ricerche fatte in altre direzioni per aver modo di trarre conclusioni sulla eziologia del cancro ebbero risultato negativo. Tutto ciò che è venuto in soccorso alla conoscenza delle malattie infettive è fallito in materia di cancro. Acqua, terreno, abitazione, nutrimento, condizioni etnologiche e geografiche; tutto è risultato non avere influenza diretta sulla produzione del cancro; e neppure la statistica è venuta in soccorso dell'ipotesi di una infezione. Un esteso esame delle statistiche di vari Paesi avrebbe dato sopra un insieme di 36862 casi la prevalenza del sesso femminile che sale al 59,5 % dei casi sul sesso maschile che arriva al 40,5 %. Dallo stesso ingente materiale risulta chiara l'importanza dell'età; infatti, delle persone intorno a 45 anni furono colpite 4547 sopra 32608; di questi l'11,5 % uomini e il 15 % donne, e la prevalenza di queste ultime va ricercata nell'attività funzionale della sfera genitale. Orbene, una prevalenza del morbo nell'età più matura non si trova a dir vero nella storia delle malattie d'infezione nè croniche, nè acute, le quali prediligono anzi l'età giovanile. Anche la sede prevalente diversa nei due sessi, il sistema genitale per la donna, il sistema digerente per l'uomo, è meno facilmente spiegabile colla ipotesi di una origine infettiva.

Fu espresso l'opinione che il cancro sia in aumento al nostro tempo in confronto di epoche antecedenti; ma le ricerche più diligenti pongono per lo meno in dubbio, se pure non vi smentiscono, una siffatta opinione. Se Templemann potè calcolare un notevole aumento nella mortalità per cancro in Inghilterra dal 1877 fino a raggiungere il doppio, Gaspard e Weinberg non poterono rilevare nello stesso periodo di tempo alcun aumento in Stuttgard, nè Prinzing in tutto il Würtemberg. Alcuni Autori giudicarono indimostrato l'au-

mento e ne attribuiscono la causa apparente all'elevazione della media durata della vita per la diminuita mortalità generale, oppure riconobbero che certi aumenti annuali furono accidentali, e reputano inoltre doversi rilevare l'attuale perfezione e la diligenza maggiore della diagnosi della malattia in confronto dei tempi passati. Ma fosse anco dimostrato l'aumento non ne deriverebbe per questo necessariamente che il cancro debba essere causato da parassiti.

Da quanto si è venuto svolgendo in questo vitale capitolo della Patologia che ha interesse non solo medico e sociale ma biologico nel senso più ampio della parola, risulta quanto di misterioso esista tutt'ora nell'eziologia dei blastomi, ma risulta anche che rimosse tutte le ipotesi che si sono venute sovrapponendo in questi ultimi tempi sulla esistenza di cause specifiche esogene, necessita concentrare tutta la propria attenzione sulle cause endogene, e precisamente sul problema fondamentale: come avvenga che determinati elementi di un dato tessuto tendano a crescere deviando dal piano normale di sviluppo, e costituendo un insieme che vive secondo leggi extranormali a danno dell'organismo.

Quasi tutte le nostre cognizioni sui blastomi ci portano con preferenza a considerare ciò che avviene nei primi tempi dello sviluppo di ogni organismo.

Le cause invocate per l'origine di singoli tumori, ossia tutte quelle che si riferiscono alle varie specie d'irritazioni possono colpire un grande numero di persone, ma di queste solo pochi individui presentano in coincidenza di quelle cause lo sviluppo di un tumore. Fumatori, spazzacamini, lavoranti colla paraffina o col catrame sono moltissimi, e fortunatamente sono assai più pochi quelli che contraggono il cancro, da ciò la necessità di ammettere una disposizione dei rispettivi tessuti. Il problema sta nel definire materialmente a che sia dovuta questa disposizione, la quale se per lo sviluppo di tumori benigni della stessa specie in persone della stessa famiglia o nei discendenti può sembrare effettivamente ereditaria, meno facile è la dimostrazione quando si tratta di sarcomi e di cancri.

In generale non avrebbe luogo una trasmessione di germi dalla madre al feto, ma solo sarebbe trasmessa una tendenza alla formazione di detti tumori. Si tratta verosimilmente di una variazione patologica del germe che sarebbe ereditaria,

e per parlare nei termini Weismaniani, qualcuno o più determinanti del germe si svilupparono così che taluni determinati che ne derivano (sistemi, organi, tessuti) presenterebbero o spontaneamente o dietro l'azione di qualsiasi causa, la tendenza a divenire blastomatosi.

In realtà vi sono casi che depongono per l'esistenza di una peculiare qualità patologica di tutto un organo o di tutto un apparato; come ad esempio la fibromatosi dei nervi col connettivo a carattere embrionale, o la formazione di cancri dai lobuli di un fegato cirrotico. Altri blastomi dipendono da circostanze dello sviluppo endouterino (utero ristretto, fimbrie dell' amnios) e sono tumori congeniti piuttosto che ereditari (fibromi, lipomi, condromi ecc.).

Molti altri tumori hanno origine da prodotti di lesa prima formazione come i melanosarcomi dai nervi, i gliomi da eterotopie di sostanza grigia.

Vi sono anche molti fatti che attestano la formazione di tumori da germi anormali preesistenti come quelli che derivano da resti bronchiali, dal rene primitivo da capsule surrenali incluse nel rene, e anche altri che si formano nei confini ectoentodermali, ma tutte queste cause non sono necessarie alla produzione di un blastoma; chè moltissimi casi di semplici inclusioni, o di organi aberrati, o sopranumerari, o anche di soli tessuti eterotopici, esistono che rimangono tali per tutta la vita e non si trasformano in blastomi. Notevole a questo proposito è la ricca casistica di produzioni anormali congenite ed acquisite, nella sfera genitale raccolta da R. Meyer, e dalla quale risulta la nessuna tendenza di quelle malformazioni a convertirsi in blastomi maligni. Anche il carattere embrionale di un tessuto non basta a spiegarci quelle deviazioni dal piano consueto dello sviluppo che costituisce il blastoma. Nella placentazione normale, come s' è detto più addietro, si vede l'eterotopia di cellule a carattere embrionale le quali penetrano nel tessuto uterino e nel lume dei vasi, e trasportate in parti lontane vi si distruggono; ma le cellule fetali di un corioepitelioma dovunque si fermino formano un tumore e allora dobbiamo chiederci se le cellule fetali sieno state colpite nell'utero stesso da un agente sconosciuto, oppure se fin dalla loro origine non fossero biologicamente diverse. Nè la inclusione di parti, nè il carattere embrionale spiegano adunque il futuro blastoma; ond' è ne-

cessario ammettere che la disposizione sia insita nel carattere intimo delle cellule.

Borst partendo da questi principii, avvanza la seguente costruzione ipotetica, la quale partendo da fatti conosciuti, è atta a renderci una chiara visione del posto che occupano i blastomi rispetto e qualunque altro processo di accrescimento dei tessuti. Ciò che è istologicamente un individuo è dovuto a speciale combinazione della massa ereditaria ancestrale che dopo i processi di riduzione delle cellule germinali si raccoglie in queste colla copulazione.

In ogni « amphimixis » ha luogo una nuova variante individuale del plasma germinale. Non solo l' insieme dell' organismo ma ciascuno dei sistemi, degli organi, dei tessuti e delle cellule che lo compongono hanno le loro peculiari proprietà biologiche, poichè ciò che nell' amphimixis è sintetizzato nella massa germinale, viene distribuito in parti matematicamente uguali in ogni cellula dell' organismo. Nei processi differenziali che dallo stadio di uovo fecondato si svolgono fino alla maturazione dell' embrione, si sviluppano più fortemente in ogni generazione cellulare alcune delle qualità determinate della massa ereditaria, mentre altre invece, regrediscono. Ogni cellula dell' embrione presenta un tipico sviluppo morfologico e funzionale, che è peculiare ad ogni singolo individuo. Cause interne, sia meccaniche, sia fisiche o chimiche possono produrre delle variazioni, e non già nel senso grossolano di malformazione di tessuti, o di inclusioni ecc., ma in modo assai più sottile, così che avvengano mutamenti nelle più fini « nuances » della specifica idioplastica differenziazione delle cellule.

La mutazione può essere solo biologica senza manifestarsi morfologicamente, ed essere dipendente da variazioni indeterminabili del ricambio e delle forze regolatrici. Data questa ipotesi, il fondamento di ogni blastoma è congenito e precisamente, o è ereditario, vale a dire è dovuto a variazioni del germe; o come per lo più avviene, esso è acquisito durante lo sviluppo, ma non già, ripeto, nel senso di materiali inclusioni o di tangibili deviazioni morfologiche, sibbene in quello di variazioni patologiche dell' idioplasma le quali possono essere determinate dalle più differenti impercettibili cause esogene o endogene. Dato questo fondamento come indispensabile, qualunque momento irritativo può renderlo da

latente che era manifesto, ma ogni causa irritante deve agire sopra un tessuto di originariamente abnorme qualità.

Nessuna esperienza infatti in patologia concede di ritenere che qualsiasi irritazione portata sopra un tessuto già pienamente differenziato possa mutarne le qualità ereditarie congenite. Ciò che le cellule differenziate sono divenute rimangono, e ciò che di mutevole in esse si può verificare (metaplasia) si svolge sempre sulla via del loro rispettivo sviluppo normale; se però le cellule sonosi sviluppate secondo un tipo patologico, le loro proprietà anormali possono essere rese manifeste per qualsiasi ordine di cause; come ad esempio il movimento di sviluppo degli organi in gioventù, la regressione degli stessi nell'età senile, la gravidanza, l'allattamento, i periodi in cui l'organismo o un dato organo soggiaciono a vivace movimento metabolico. In conclusione, conducono alla formazione blastomatosa solo quelle alterazioni e malformazioni, nelle quali siano in giuoco delle primitive variazioni patologiche degli elementi cellulari. Dalla lotta che si compie nelle masse ereditarie ancestrali riunite dopo l'amphimixis delle cellule germinali, sorgono le variazioni individuali (forse anche mutazioni nel senso di De-Vries) e dalle varazioni si formano per selezione nuove specie. Una lotta delle parti ha luogo anche nello stesso individuo, lotta fra le cellule, fra i tessuti e fra gli organi fin dal momento della prima divisione dell'uovo. Da questa lotta si compongono nuove variazioni favorevoli o sfavorevoli. È sfavorevole la produzione di cellule dotate di una eccessiva indipendenza in rapporto ai processi di nutrizione di accrescimento e di funzionalità, ossia di cellule che nel loro ricambio non hanno una sufficiente limitazione. Si formano in tal modo cellule *sui generis*, le quali secondo il grado della loro deviazione dal normale, o spontaneamente o in seguito ad una qualsivoglia causa occasionale, lavorano in modo loro particolare un materiale che morfologicamente e funzionalmente devia più o meno dal piano normale di sviluppo. Questa costruzione ipotetica di Borst serve a dare ragione del massimo numero di fatti, ma non ha neppure essa la pretesa e la forza di sciogliere definitivamente il problema, perchè anche quando fosse decisamente assodato che il fondamento dei blastomi sia a ricercarsi sempre e in qualunque caso, in una primaria variazione patologica delle cellule, resta pur sempre a scoprire quale sia la causa di questa variazione.

Sarebbe opera non vana, ma oltrepassante lo scopo di questo lavoro riassuntivo, l' esporre altre costruzioni ipotetiche avanzate in questi ultimi tempi sull' origine sul significato dei tumori; basti per ora l' aver dato un' idea approssimativamente esatta dello stato attuale delle nostre cognizioni, dalle quali risulta da un lato, la quasi vittoriosa distruzione della teoria parassitaria, e dall' altro, un' estensione maggiore e una più intima penetrazione della biologia cellulare nel senso più generale della espressione.

PIO FOÀ